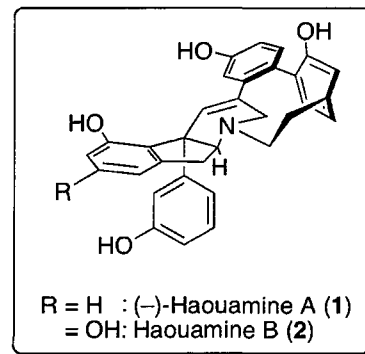


高度に歪んだ海洋アルカロイドHaouamine類の合成研究

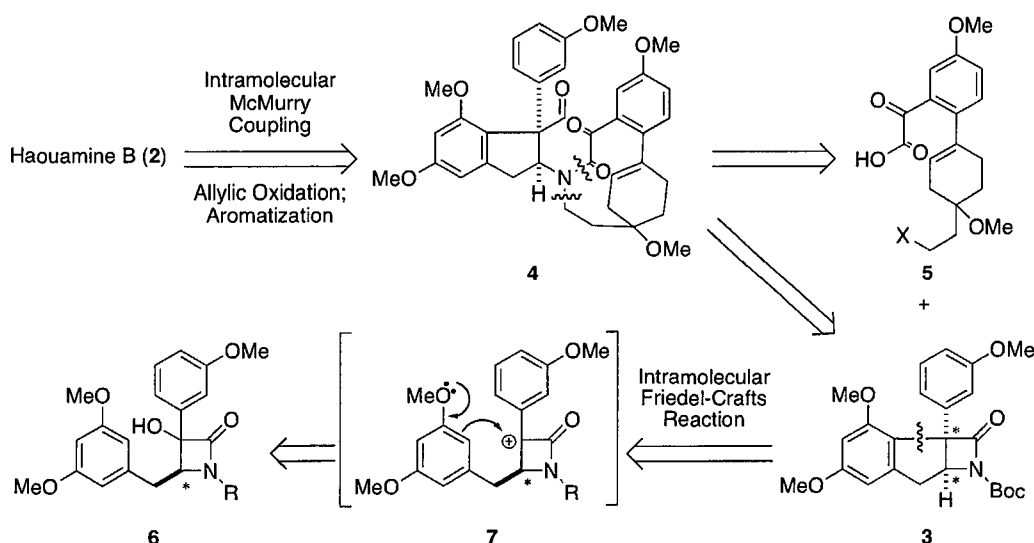
著者	奥山 圭一郎
号	44
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博第447号
URL	http://hdl.handle.net/10097/57030

論文内容要旨

【背景】 Haouamine A (1) および B (2) は、2003 年に Zubía らにより単離・構造決定された多環性の海洋アルカロイドであり、1 は、HT-29 ヒト結腸癌細胞に対し特異的かつ強力な細胞毒性を示す。これらの化合物は、ユニークな構造から合成標的化合物として広く注目を集めているが、その特異さのため全合成の報告は Baran らによるもののみである。そこで申請者は、haouamine 類および誘導体の合成にも適用可能な収束的合成経路の確立を目的とし、まずは未だ全合成が達成されていない 2 の不斉全合成を目指して研究に着手した。

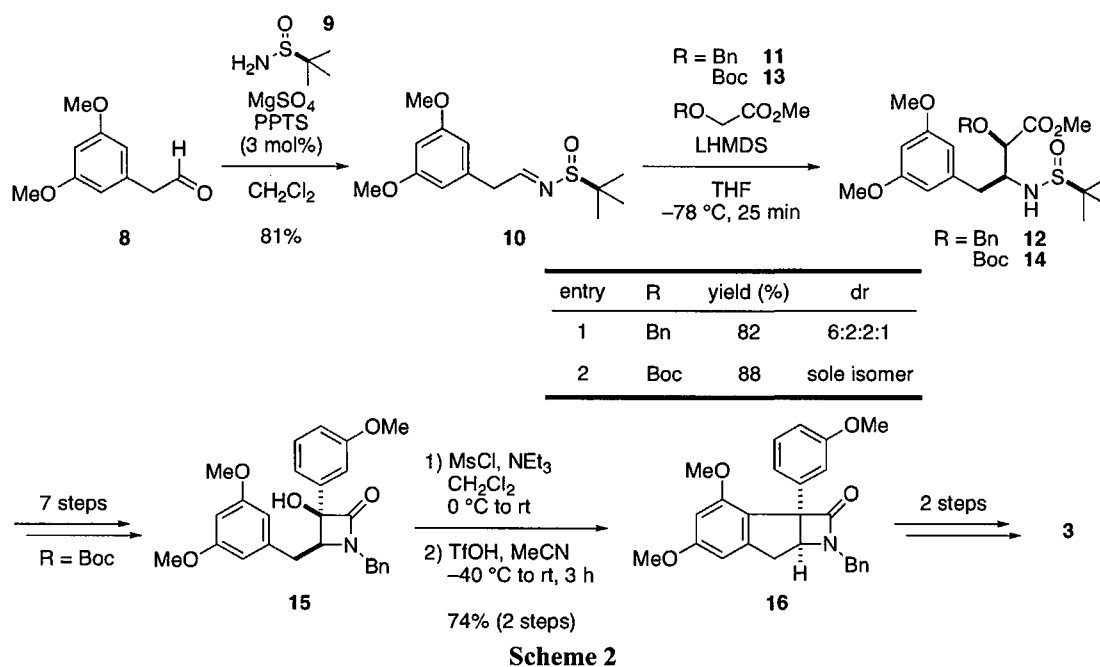


【逆合成解析】 本化合物の合成上の主な課題は、①ジアリール第四級炭素を有するインデノテトラヒドロピリジン骨格の構築、②折れ曲がったベンゼン環を含む 3-アザ-[7]-パラシクロファン骨格の構築の 2 点である。これらを解決して 2 の効率的な全合成を達成するために、四環性インデノ-β-ラクタム 3 を鍵中間体とした逆合成解析を行った (Scheme 1)。2 は、ケトラクタム 4 から分子内 McMurry カップリングによるテトラヒドロピリジン環の形成を経て合成できるものと考えた。大きな歪みにより直接的構築が困難であると予想されるアザパラシクロファンは、全合成終盤において、シクロヘキセン環アリル位の酸化と続く芳香環化により折れ曲がったベンゼン環を構築し合成することとした。4 は、3 のラクタムを開環後、窒素部位に右セグメント 5 を導入することで収束的に得られると期待した。シスに縮環した β-ラクタム 3 は、第三級アルコール 6 の分子内 Friedel-Crafts 反応により得ることとした。この際、閉環反応は β-ラクタムの立体的制約により側鎖の方向から進行するため、側鎖の立体化学をジアリール第四級炭素へと転写できるものと考えた。



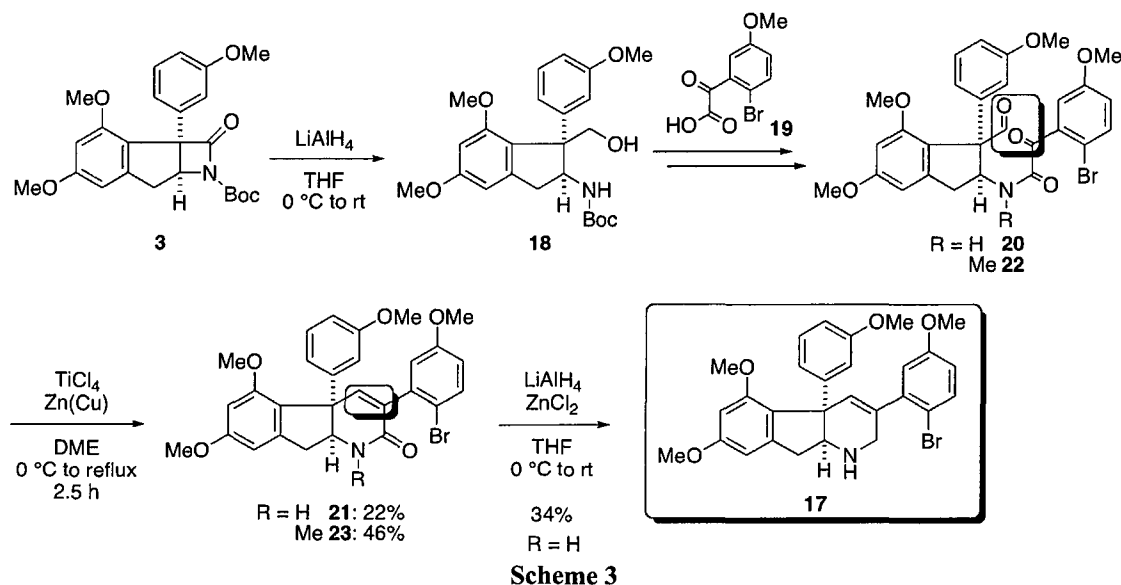
Scheme 1

【左セグメントの不斉合成】はじめに、鍵中間体として設定した四環性インデノ-β-ラクタム **3** の不斉合成を行った (Scheme 2)。まず、文献既知のアルデヒド **8** と光学活性スルフィニルアミド **9** を縮合し、スルフィニルイミン **10** を得た。**10** を用いた Mannich 反応を検討したところ、生成物のジアステレオ選択性はグリコレートのヒドロキシル基上の置換基に大きく影響を受けることが分かった。まず、**10** にグリコレート **11** のリチウムエノラートを作用させると、β-アミノエステル **12** が分離困難なジアステレオマー混合物として得られた。その一方で、Qin らの報告を参考に、よりかさ高い Boc 基を有する **13** を用いたところ、**14** を単一の異性体として収率 88% で与えた。続いて、**14** を β-ラクタムの構築を含む 7 工程の変換により第三級アルコール **15** へと誘導し、分子内 Friedel-Crafts 反応の検討を行った。β-ラクタムのカルボニル α 位での分子内 Friedel-Crafts 反応は、過去に報告例がなく、詳細な検討を必要とした。結果として、第三級水酸基をメシラートに変換し、溶媒にアセトニトリルを用いることで、四環性インデノ-β-ラクタム **16** を高収率で得ることができた。これにより、β 位に導入した不斉は α 位へと完全に転写され、ジアリール第四級炭素の立体選択的構築に成功した。その後、β-ラクタム窒素の保護基を Boc 基へと変換し、左セグメント **3** の合成を完了した。



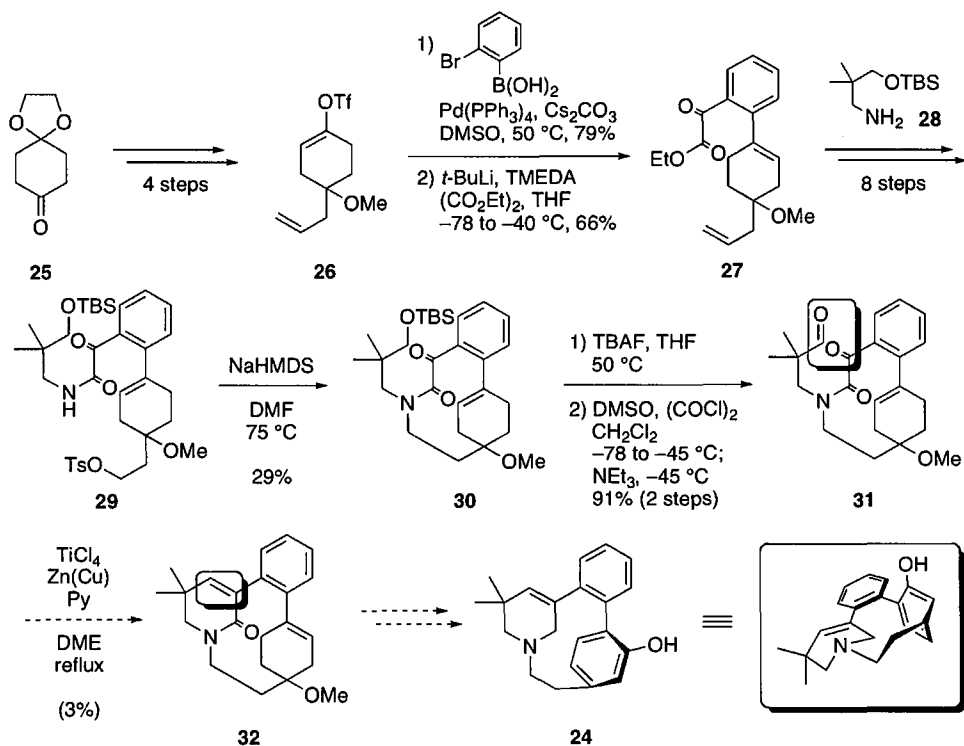
【モデル基質を用いたインデノテトラヒドロピリジン骨格の構築】続いて、分子内 McMurry カップリングによるテトラヒドロピリジン環の形成を検討するべく、五環性インデノテトラヒドロピリジン **17** をモデル基質として設定し、その合成を試みた (Scheme 3)。まず、**3** の β-ラクタムを LAH で還元してアミノアルコール **18** とした。その後、右セグメントのモデル化合物として設定したケトカルボン酸 **19** を縮合し、α-ケトアミド **20** を得た。**20** を用いた McMurry カップリングを検討した結果、還元剤に Zn (Cu) を用いて DME 中徐々に昇温させることで、インデノテトラヒドロピリドン **21** を 22% の低収率ながら

得ることに成功した¹⁾。さらなる収率の向上を目指し種々検討を行ったところ、アミド窒素上にメチル基を導入することで大幅に収率が向上した (**22** → **23**)。続いて、得られた **21** のラクタムのカルボニル基を還元し、**2** の母核であるインデノテトラヒドロピリジン **17** の合成を達成した。

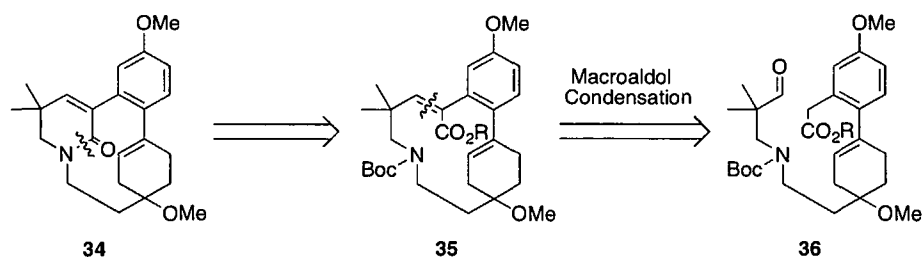


【モデル基質を用いた 3-アザ-[7]-パラシクロファン骨格構築の検討】 母核の構築に成功したので、続いて 3-アザ-[7]-パラシクロファン骨格の構築に着手した。歪みの大きな 11 員環ケトラクタムを有する基質での McMurry カップリングは困難が予想されたため、**24** をモデル基質として設定し検討を行った (Scheme 4)。まず、市販のシクロヘキサノン **25** から 4 工程で得られたアルケニルトリフラート **26** に対して、鈴木カップリングによりブロモフェニル基を導入した後、ケトエステル側鎖の導入を経て右セグメント **27** を合成した。続いて、11 員環ケトラクタムを構築するべく、左セグメントのモデル化合物 **28** との縮合を含む 8 工程の変換によりトシラート **29** へと導いた。検討の結果、11 員環ケトラクタムの閉環は、DMF 中 NaHMDS を作用させることで進行することが分かった。得られた **30** は、シリル基の除去と酸化を経てケトアルデヒド **31** へと変換した。**31** を用いて分子内 McMurry カップリングの検討を行ったところ、基質の分解が顕著に観測され、唯一、DME 加熱還流下 TiCl_4 と $\text{Zn}(\text{Cu})$ を作用させる条件に対してピリジンを添加した時にのみ、環化体 **32** の生成を示唆する結果が得られた。現在、得られた成績体の詳細な構造決定を行っている。

上記の結果から、右側部分を有する基質においてテトラヒドロピリジン環を構築するためには、より歪みの小さな大員環を形成後に、徐々に歪みを導入する手法が有効だと考えられる。一つの合成戦略として、**34** のアミド結合を合成終盤で形成し、13 員環を有する中間体 **35** を経由する合成経路を立案した (Scheme 5)。鍵となる 13 員環の構築は、アルデヒド **36** からのマクロアルドール縮合により達成できるものと考えられる。



Scheme 4



Scheme 5

以上, haouamine 類の収束的合成経路の確立を目指し合成研究を行った。その結果, 光学活性スルフィニルイミン **10** を用いた高ジアステレオ選択的 Mannich 反応による β -アミノ- α -ヒドロキシエステル合成と, β -ラクタムのカルボニル α 位での分子内 Friedel-Crafts 反応により, 鍵中間体として設定した四環性インデノ- β -ラクタム **3** の立体選択的不斉合成に成功した。また, **2** の母核であるインデノテトラヒドロピリジン **17** は, 分子内 McMurry カップリングを用いて合成することができた。**17** は, Baran らによる **1** の合成中間体と芳香環の置換様式が異なるのみであり, 既存の合成経路により **2** の不斉全合成が可能である。**17** を **2** の合成に応用すれば, 合成による **2** の絶対立体配置の決定につながると期待できる。以上本研究は, 天然型の haouamine 類のみならず広く誘導体合成を行うために極めて有用な知見を提供するものであると確信している。

【文献】

- 1) Okuyama, K.; Momoi, Y.; Sugimoto, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Synlett*, **2011**, 73.

審査結果の要旨

Haouamine 類は、2003 年にスペイン南岸産のホヤから単離された多環性のアルカロイドである。強い生理活性と特異な構造から合成標的化合物として広く注目を集め、多数の合成研究が行われているが、全合成の報告は haouamine A のもののみである。

本研究では、鍵工程として、過去に例のない β -ラクタム α 位での分子内 Friedel-Crafts 反応と分子内 McMurry カップリングを用いることで、haouamine B の母核であるインデノテトラヒドロピリジンの不斉合成を達成している。まず、第一章では、分子内 Friedel-Crafts 反応の骨格構築における有効性を確認するために、ラセミ体での検討を行っている。その中で、分子内 Friedel-Crafts 反応を良好に進行させるためには、第三級アルコールをメシラートに変換し活性化を行うことと、非プロトン性の極性溶媒としてアセトニトリルを用いることが必須であることを明らかにしている。第二章では、光学活性スルフィニルアミドを用いた高ジアステレオ選択的 Mannich 反応により、左セグメントの不斉合成に成功している。本 Mannich 反応では、グリコレートのヒドロキシ基をかさ高い Boc 基で保護することで、 β -アミノ酸誘導体が単一の異性体として得られることを見いだしている。左セグメントである光学活性なインデノ- β -ラクタムは、新規な骨格を有する β -ラクタムであることから、本骨格を基本骨格とした誘導体の生理活性にも興味を持たれるほか、 β -ラクタムを足がかりとした様々な誘導体の合成中間体としても有用であると考えられる。第三章では、分子内 McMurry カップリングを用いて、haouamine B の母核である五環性インデノテトラヒドロピリジンの合成を達成している。分子内 McMurry カップリングの検討では、副生成物の生成機構を考察し、窒素部位にメチル基を導入することで大幅な収率の向上に成功している。第四章では、収束的合成経路の確立を目的として、3-アザ-[7]-パラシクロファン骨格構築をモデル基質を用いて検討している。右側部分である 11 員環ケトラクタムの構築には、 α -ケトアミドからの分子内 S_N2 反応が有効であることを見いだしている。鍵となる 11 員環ケトラクタムを有する基質からの分子内 McMurry カップリングでは、ピリジンを添加することで環化体の生成を示唆する結果を得ている。

以上要するに、論文提出者は、過去に例のない β -ラクタムのカルボニル α 位での分子内 Friedel-Crafts 反応を含む独自性の高い合成経路を立案し、ジアリール第四級炭素を有する四環性インデノ- β -ラクタムおよび haouamine B の母核であるインデノテトラヒドロピリジンの不斉合成に成功している。本研究は、天然型の haouamine 類のみならず広く誘導体合成を行うために極めて重要な知見を提供するものであり、有機合成化学を基盤とした薬学分野の発展に寄与するところ大である。よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。